



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

PEDIATRÍA

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y BIOLÓGICAS ASOCIADAS A
MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA AGUDA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADA POR:

DRA. LUZ ADRIANA LAVARA MIRANDA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ.

CIUDAD DE MÉXICO
2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CARACTERISTICAS CLINICAS Y BIOLOGICAS ASOCIADAS A
MORTALIDAD EN PACIENTES PEDIATRICOS CON DIAGNOSTICO DE
LEUCEMIA AGUDA**

AUTOR: LUZ ADRIANA LAVARA MIRANDA

Vo. Bo

DR. LUIS RAMIRO GARCÍA LÓPEZ



**PROFESOR TITULAR DEL
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

Vo.Bo

DR. FEDERICO MIGUEL LAZCANO RAMÍREZ



**SECRETARIA DE SALUD
SEDESA
CIUDAD DE MÉXICO**

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

Vo.Bo

DRA. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized letter 'E' with a horizontal bar and a vertical stroke extending downwards.

DIRECTOR DE TESIS

Resumen

Objetivo: Identificar las principales características clínicas y biológicas que se registraron en los expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia aguda durante en el periodo de 2014 a 2017 asociadas a mortalidad en Hospital Pediátrico de Moctezuma.

Introducción: En México, las leucemias agudas son la principal causa de muerte asociada a cáncer. (1) La leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye la forma más común y 25 % de todos los cánceres en la infancia. (2)

Material y métodos: Se diseñó un estudio descriptivo, transversal y observacional.

Resultados: De la población estudiada 63 (88.7%) corresponden a leucemia linfoblástica aguda y 8 (11.3%) a leucemia mieloide. Predominando el sexo masculino 37 (52.1%) y los adolescentes 25 (35.2%), así como los pacientes de riesgo alto 45 (63.4%). La mayoría de los pacientes presentó al diagnóstico menos de 10 000/ μ L leucocitos. El fenotipo más frecuente es el de linaje B 53 (62.4). Las complicaciones más frecuentes son fiebre y neutropenia sin foco infeccioso 50 (70.4%) y en segundo lugar más de un sitio de infección 27(38%). El porcentaje de recaída es de 11(15.5%). La mortalidad general de 23 (32.4 %), presentándose principalmente en adolescentes y en el sexo femenino.

Conclusión: Comparado con estudios a nivel internacional, en el estudio se encontró un mayor porcentaje de recaída y mortalidad, predominando esta última en el sexo femenino. Sin embargo, coinciden otras características como son: la edad en la que se presenta mayor porcentaje de defunción, el grupo de riesgo, las principales complicaciones y las diversas causas de muerte. La supervivencia global es de 67.6 %, muy baja por el tiempo de seguimiento corto.

Palabras clave: Leucemia aguda, características, mortalidad, complicaciones, supervivencia.

Agradecimientos

Agradezco a mi familia por su apoyo incondicional, a pesar del poco tiempo dedicado a ellos a lo largo de este camino.

A mis maestros, por la dedicación y paciencia que se tomaron para enseñarme.

A mis compañeros, con quienes crecí y compartí desvelos, alegrías y algunas decepciones.

Agradezco a la Dra. Elva Jiménez Hernández, por su tiempo y paciencia para realizar este proyecto.

A Miguel, por creer en mí.

Finalmente agradezco a cada paciente que atendí y del que aprendí, aunque sé que no siempre pude ayudarlos, porque ellos fueron mis más grandes maestros y mi principal motivación para continuar este camino.

INDICE

	Resumen	
1.	Introducción.....	1
2.	Material y métodos.....	11
3.	Resultados.....	17
4.	Discusión.....	31
5.	Conclusiones.....	33
6.	Referencia bibliográfica.....	34

1. Introducción

Se define leucemia como aquellos procesos neoplásicos del tejido hematopoyético, cuyo origen es clonal; durante este proceso existen alteraciones en la proliferación y en los mecanismos de apoptosis de los leucocitos, que como consecuencia provocan la disminución del resto de las estirpes hematopoyéticas. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, se clasifican en leucemias de precursores linfoides y mieloides, también se pueden clasificar como crónicas y agudas. En las leucemias agudas se encuentran principalmente células con morfología inmadura (blastos), mientras en que las crónicas predominan formas celulares más maduras. La evolución de las leucemias se asocia a mal pronóstico, principalmente sin tratamiento oportuno.

- Epidemiología

En México, las leucemias agudas son la principal causa de muerte asociada con cáncer (1). La leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye la forma más común y el 25 % de todos los cánceres en la infancia, así como el 75 %, aproximadamente, de la totalidad de los niños con leucemia, con incidencia máxima a los 4 años de edad. La leucemia aguda no linfoblástica (LANL) o mieloblástica aguda (LMA) suponen alrededor de 20 % de la entidad clínica, con una incidencia estable desde el nacimiento hasta los 10 años de edad y ligero aumento en la adolescencia. La mayor parte de las restantes leucemias son de la forma mieloide crónica, la leucemia linfocítica crónica es rara en niños. (2)

Para los niños menores de 15 años, la incidencia de LLA en todo el mundo varía entre 20 - 35 casos por millón, mientras que en lugares como la Ciudad de México, la incidencia es de más de 49.5 casos por millón por año, la LMA tiene una incidencia de entre 9.8 y 10.6 por millón por año. (3)

La etiología de la leucemia aguda infantil hasta ahora no se conoce con precisión, Se cree que es multifactorial. Y se han identificados algunos factores que se asocian a la aparición de la leucemia, entre los que se encuentran: Factores con alteración genética como: Síndrome de Down, Síndrome de Li-Fraumeni, Neurofibromatosis , Anemia de Fanconi, Alteraciones hereditarias del sistema Inmune como: Ataxia- telangiectasia, Síndrome de Wiskott Aldrich, Síndrome de Bloom, Schwachman-Diamond, Así como el incremento en la probabilidad de padecer leucemia en hermanos de pacientes con la enfermedad y aún más evidente, la alta probabilidad de padecer leucemia en ambos gemelos idénticos. Aunque en conjunto de todos estos factores solo alcanzan el 5% de todos los casos de Leucemia aguda. (4)

Se han examinado una serie de posibles factores de riesgo (por ejemplo, ambientales, genéticos o infecciosos) en un esfuerzo por determinar la etiología de la enfermedad. Solo un factor de riesgo ambiental (radiación ionizante) se ha vinculado significativamente con ALL o AML; la mayoría de los factores de riesgo ambientales [por ejemplo, los campos electromagnéticos (CEM), el tabaquismo] se han asociado débil e inconsistentemente con cualquier forma de leucemia infantil. (5)

- Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico no es específico y depende del tipo de leucemia: aguda o crónica; sin embargo, comparten algunas manifestaciones clínicas entre las que se encuentran fatiga, cansancio fácil, debilidad generalizada, sudores nocturnos, fiebre y disminución de apetito. (6)

La proliferación descontrolada y la resistencia a la apoptosis de las células leucémicas, sustituyen a la hematopoyesis normal y dan lugar al cuadro clínico de la enfermedad, que se caracteriza por: síndrome anémico, síndrome

hemorrágico, síndrome febril, síndrome infiltrativo y síndrome metabólico, lo que hace que el paciente llegue a los servicios de urgencias de los hospitales pediátricos muy grave y requiera atención médica de urgencia. Muchos de estos pacientes ameritan manejo en Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica. (7) En las formas agudas, las manifestaciones específicas se derivan de la deficiencia de alguna de las líneas celulares. (6)

- Eritrocitos: síndrome anémico, la manifestación clínica dependerá de la severidad de la anemia.
- Plaquetas: Puede existir presencia de petequias, equimosis en extremidades, y en casos más graves hemorragia, gingivorragia, hematuria, melena o hematoquesia.
- Leucocitos: fiebre, diaforesis, infecciones localizadas, incluso sepsis. Se manifiesta con neutropenia menor a 250 neutrófilos/mm³ totales.
- Síndrome infiltrativo: se refiere a la implantación anómala en cualquier tejido, aunque lo frecuente es: 1. Hepatomegalia o esplenomegalia, 2. Adenomegalia (local o generalizada). 3. Cutis leucémica. 4. Dolor óseo por expansión de la médula ósea. 5. Tejidos blandos (sarcoma granulocítico). 6. Testicular. 7. SNC. 8. Encías y cualquier sitio (6).
- Trastornos metabólicos: son consecuencia al aumento de celularidad y como resultado apoptosis. Entre las alteraciones metabólicas encontramos acidosis, aumento de la deshidrogenasa láctica (DHL), hipercalemia e hiperuricemia. (7)

- Alteraciones de laboratorio

Dentro de los hallazgos de laboratorio se encontraron datos de anemia, leucopenia o leucocitosis, trombocitopenia, bicitopenia o pancitopenia, así como

alteraciones hidroelectrolíticas y datos de desequilibrio ácido base según las manifestaciones antes mencionadas. Entre los paracrínicos que se deben considerar para un abordaje completo se encuentran la biometría hemática completa, frotis de sangre periférica, química sanguínea, ácido úrico, electrolitos séricos (Na K, Ca, P, Mg), Pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica, pruebas de coagulación, aspirado de médula ósea Líquido cefalorraquídeo, inmunofenotipo en médula ósea y cariotipo en médula ósea.

El aspirado de médula ósea es indispensable para en el diagnóstico y se requieren más de 25% de blastos para establecer el criterio de leucemia aguda en cualquiera de sus variedades. En el mismo procedimiento se deberán obtener muestras para la clasificación final del padecimiento y solicitar cariotipo e inmunofenotipo. (7). El inmunofenotipaje celular (IFC) permite identificar la línea específica de origen de las células leucémicas y su nivel de maduración. Realizar el inmunofenotipaje orienta el pronóstico del paciente, ya que se encuentra una mayor sobrevida en los pacientes con LLA de estirpe B en relación con los de estirpe T y mieloide. (8)

Los análisis genéticos estándar pueden detectar anomalías genéticas primarias en más del 75% de los casos de LLA, pero no pueden identificar el repertorio completo de las alteraciones genéticas. El advenimiento de análisis genómicos de alta resolución de la expresión génica, alteraciones del número de copias del ADN (CNA) y la pérdida de heterocigosidad, los cambios epigenéticos y la secuenciación del genoma completo han llevado a la detección de muchas anomalías genéticas nuevas; hasta la fecha, prácticamente todos los pacientes con LLA se pueden clasificar según una anomalía genética específica (9).

Existen estudios de imagen que sirven como apoyo para diagnóstico complementario, así como datos de infiltración.

- Clasificación de acuerdo a riesgo

Los niños con leucemia linfocítica aguda se clasifican en dos grupos de riesgo: Alto riesgo y Bajo riesgo, de acuerdo a las características que presenta incluyendo edad, inmunofenotipo, infiltración extramedular, alteraciones citogenéticas entre otras.

En la Tabla I se enlistan los factores de riesgo en leucemia linfoblástica aguda. (Guía de práctica clínica SSA-061-08. Diagnóstico temprano y oportuno de leucemia aguda en la infancia y adolescencia en el primer nivel de atención.)

Factores de riesgo en leucemia aguda linfoblástica		
	Favorable	Desfavorable
Edad	1 a 10 años	<1 año ó >10 años
Magnitud y distribución de la carga		
Leucocitos	< 10x10 ⁹ /L	> 50x10 ⁹ /L
Visceromegalia "masiva"	Ausente	Presente
Masa mediastinal	Ausente	Presente
Infiltración testicular	Ausente	Presente
Infiltración renal	Ausente	Presente
Infiltración a sistema nervioso central	Ausente	Presente
Clasificación citomorfológica	FAB L1	FAB L2, L3
Clasificación inmunológica	LAL Común	LAL tipo B madura, tipo T
Clasificación citogenética	Alteraciones numéricas Hiperdiploidia (>50 cromosomas)	Alteraciones estructurales t (9;22, 1;19, 4;11, 8;14, 11;14)
Respuesta a la inducción	MO=M1 (< 5% de blastos al día 14)	MO=M3 (> 25% de blastos al día 14)

Tabla II. Factores pronóstico en leucemia mieloide aguda (Guía de práctica clínica IMSS-276-10 Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda).

Grupos de Riesgo (Citogenético/Molecular)	
Favorable	t(8;21)(q22;q22);RUNX1-RUNX1T1 t(15;17), inv16(p13.1q22 ó t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 Mutación de la NPM1 sin mutación de FLT3-ITD (Cariotipo normal) Mutación del CEBPA (Cariotipo normal)
Intermedio-1	Cariotipo normal con mutación de la NPM1 y FLT3-ITD Cariotipo normal con NPM1 nativo con/sin mutación de FLT3-ITD
Intermedio-2	t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL
Desfavorable/ Adverso	Cariotipo complejo (+3 alteraciones) del(5q), t(9;22); t(v;11)(v;q23); t(11;19)(q23;p13.1) Anormalidades en cromosomas 3, 7 y 9. inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214

Tratamiento

El tratamiento se basa principalmente en dos aspectos:

- 1) Tratamiento para la patología de base, que consiste en quimioterapia.
- 2) Tratamiento enfocado a las complicaciones de la leucemia.

La quimioterapia se divide en las siguientes fases:

1. Inducción de la remisión. El objetivo es llegar a la remisión completa que se traduce a la normalización de los valores de los componentes celulares de la sangre, la ausencia de cualquier síntoma o signo de que la leucemia persiste con infiltración. Este primer proceso puede llevar de 6 a 8 semanas para lograr la Remisión completa. No todos los pacientes consiguen tener adecuada respuesta a la inducción.
2. Consolidación. Implica el uso de los mismos medicamentos que se usaron en la inducción o la combinación de otros quimioterapéuticos, con el

mismo propósito de seguir la erradicación de las células malignas residuales que pudieran desarrollar resistencia a los de primer uso.

3. Mantenimiento. Se prefiere mantener al paciente bajo el efecto de quimioterapia ante la posibilidad de actividad leucémica incipiente y que el tratamiento mantenga el efecto hasta la desaparición de la enfermedad.

(6)

Los niños con Leucemia Linfoblástica Aguda de riesgo estándar frecuentemente reciben tres medicamentos durante el primer mes de tratamiento (inducción a la remisión). Estos incluyen los medicamentos quimioterapéuticos L-asparaginasa, vincristina y un esteroide (dexametasona). En pacientes de alto riesgo, se añade típicamente un cuarto medicamento de la clase de las antraciclinas (daunorubicina). Otros medicamentos que se pueden administrar al principio son metotrexato y/o 6-mercaptopurina.

La quimioterapia intratecal se administra a través de una punción lumbar. Generalmente se administra dos veces (o más si la leucemia es de alto riesgo o si se han encontrado células leucémicas en el líquido cefalorraquídeo) durante el primer mes, y de cuatro a seis veces durante los siguientes uno o dos meses. Se repite con menos frecuencia durante el resto del tratamiento. Usualmente el metotrexato es el medicamento que se usa para la quimioterapia intratecal. Se pueden añadir hidrocortisona y citarabina (ara-C), particularmente para los niños de alto riesgo.

La fase de consolidación dura de 1 a 2 meses. Esta fase reduce el número de células malignas que quedan. Se combinan varios medicamentos de quimioterapia para ayudar a prevenir que las células leucémicas remanentes desarrollen resistencia. En este momento se continúa la terapia intratecal (como se describió anteriormente).

Los pacientes de riesgo estándar se tratan generalmente con medicamentos como metotrexato y 6-mercaptopurina o 6-tioguanina, aunque los regímenes difieren entre centros de tratamiento de cáncer. También se pueden añadir vincristina, L-asparaginasa y/o prednisona.

En leucemias de alto riesgo reciben quimioterapia más intensa. Con frecuencia se usan medicamentos adicionales como L-asparaginasa, doxorubicina (adriamicina), etopósido, ciclofosfamida y citarabina (ara-C) y se sustituye la dexametasona por prednisona.

En la tercera fase de tratamiento (fase mantenimiento) se usa 6-mercaptopurina diariamente y metotrexato semanalmente, frecuentemente junto con vincristina, que se administra intravenosamente, y un esteroide (prednisona o dexametasona). Estos dos últimos medicamentos se administran por breves periodos de tiempo cada 4 a 8 semanas. Se pueden administrar otros medicamentos dependiendo del tipo de LLA y el riesgo de recurrencia.

Durante los primeros meses del mantenimiento, la mayoría de los planes de tratamiento incluyen uno o dos tratamientos intensificados y repetidos similares a la inducción inicial. A estas intensificaciones de 4 semanas se les llama reinducción o intensificación retardada.

En pacientes con Leucemia Mieloide Aguda la combinación de un medicamento ciclo-celular-específico, citarabina y uno no-ciclo-celular-específico, la daunorubicina, continúa siendo la base de la terapia de inducción a la remisión. La mayoría de los regímenes de inducción a la remisión comprenden tres días de antraciclinas mas siete días de citarabina obteniéndose la remisión en cerca del 80% de los pacientes pediátricos. Con el propósito de intensificar la terapia, un tercer fármaco, etoposido ó 6- thioguanina usualmente ha sido agregada a esta combinación.

El trasplante medula ósea es un recurso caro, en el que se necesita contar con donador compatible, por lo cual no es frecuente que se realice; sin embargo no significa que no sea una opción de tratamiento.

- Complicaciones

La sepsis neutropénica (SN) es una complicación común y predecible de los trastornos de la médula ósea y la quimioterapia citotóxica, con una incidencia estimada del 70-100% durante la fase neutropénica después de la administración intensiva de quimioterapia. Los pacientes con neutropenia son vulnerables a la infección invasiva que puede ser rápidamente progresiva, causando shock séptico y muerte. Existe un reconocimiento generalizado de que la SN, al igual que con todas las formas de sepsis, es una emergencia médica en la que la administración urgente de líquidos intravenosos y antibióticos ha demostrado beneficios en el resultado. A pesar de esto, SN sigue siendo una complicación importante de la quimioterapia del cáncer, con una asociación tasa de mortalidad que oscila entre 2% y 21%. (10)

Algunos estudios han mostrado que los adolescentes y niños con sobrepeso tienen más riesgo de presentar toxicidad y muerte en comparación con otros pacientes. La causa más común de Mortalidad relacionada con tratamiento (MRT) es la infección. La supervivencia libre de eventos a 5 años en pacientes de bajo riesgo, que tienen una citogenética favorable y una buena respuesta al tratamiento, ahora es mayor al 93%, siendo la muerte por MRT tan común como la recaída. (11).

La intensificación y el uso prolongado de fármacos quimioterapéuticos se asocian con un mayor riesgo de infecciones. La frecuencia de mortalidad relacionada con el tratamiento en los ensayos de ALL contemporáneos es del 2-4%, debido a infecciones principalmente. La Intensidad de la quimioterapia, neutropenia, pacientes con síndrome de Down y sexo femenino se asocian con un mayor riesgo de muertes relacionadas con la infección (12). Se registran muertes por

sepsis principalmente durante la inducción y en periodos de neutropenia. Las infecciones fúngicas se relaciona más a pacientes con Leucemia Mieloide durante la inducción a la remisión.

Dentro de las complicaciones se encuentra el Síndrome de lisis tumoral, un desorden metabólico que frecuentemente se presenta después de la destrucción celular producida, en la mayoría de los casos, posterior a la iniciación de terapia citotóxica, utilizada en una variedad de neoplasias. La rápida destrucción celular provoca liberación abrupta de iones intracelulares, ácidos nucleicos, proteínas y sus metabolitos al espacio extracelular. Estos metabolitos pueden vencer los mecanismos homeostáticos normales del cuerpo y causar hipocalcemia, hipercalemia, hiperfosfatemia y uremia. (13)

- Pronóstico

Las formas mieloides agudas y crónicas tiene un mayor porcentaje de mortalidad en 66% y 100% respectivamente; las leucemias linfoblásticas tiene un 30% de mortalidad con tratamiento. Algunos factores determinantes en el pronóstico de los niños con leucemias agudas están relacionados con la biología, los subtipos de leucemia y los factores de índole social. (14)

La edad en el momento del diagnóstico ha sido reconocida como un factor pronóstico importante tanto para la incidencia como para la supervivencia de la LLA infantil, y se incorpora a la clasificación del grupo de riesgo del NCI. (15) La cuenta de leucocitos al diagnóstico es otra variable de pronóstico a considerar, en situaciones de hiperleucocitosis (cifras casi siempre mayores de $100 \times 10^3/\text{mcL}$) pueden condicionar complicaciones como: leucoestasis, síndrome de lisis tumoral y coagulación intravascular diseminada. (1)

El uso óptimo de agentes antileucémicos, una mejor atención de apoyo y una evaluación precisa del riesgo han mejorado las tasas de supervivencia sin

complicaciones a 5 años a más del 85% y las tasas de supervivencia general a 5 años a más del 90% en varios ensayos clínicos contemporáneos. (16)

En México, la mortalidad de la LLA es una de las más altas del mundo en comparación con otros países (6). El número general de egresos hospitalarios por leucemia para el año 2001 fue de 13.558 personas con una tasa de 13.4 por 100.000 habitantes. Las defunciones registradas en México para el año 2001 en el grupo de edad de 1 a 4 años ocurrieron 232 muertes para una tasa de 2.69 por 100.000 habitantes, para el grupo de 5 a 14 años el número de muertes por leucemias fue de 588 para una tasa de 2.60 por 100.000 habitantes. (2)

Actualmente, la supervivencia de remisión de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda se ha incrementado hasta en un 80-85% de los pacientes con esta enfermedad, quienes logran llegar a la curación.

1. Material y Métodos

a) Tipo de diseño y variables

- Planteamiento del problema

En el Hospital Pediátrico Moctezuma no se conocen las características asociadas a mortalidad de los pacientes con leucemia aguda es por eso que se planteó la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuáles son las características clínicas y biológicas asociadas a mortalidad en pacientes pediátricos con leucemia aguda?

- Justificación

El Hospital Pediátrico de Moctezuma, localizado en la ciudad de México, brinda atención a pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico. En el 2010 se registraron 174 pacientes incluidos en programas de atención, para el año 2016 se registraron 495 pacientes incluidos en estos programas. Gran parte de la población atendida en el servicio de oncología cursa con el diagnóstico de Leucemia Aguda. Al definir las características biológicas y clínicas asociadas a mortalidad en pacientes pediátricos con Leucemia aguda se tendrá un panorama que permitirá identificar factores de mal pronóstico y en un futuro desarrollar medidas preventivas para disminuir el índice de mortalidad en la población, ofreciendo la posibilidad de incrementar la supervivencia a corto y largo plazo de los pacientes que reciben atención médica en esta unidad.

- Hipótesis

No aplica por tratarse de un estudio descriptivo únicamente.

- Objetivos

General: Identificar las principales características clínicas y biológicas que se registraron en los expedientes de pacientes con diagnóstico de Leucemia durante en el periodo 2014 a 2017 asociadas a mortalidad en el Hospital Pediátrico de Moctezuma.

Específicos

1) Identificar el número de pacientes ingresados con diagnóstico de Leucemia aguda al Hospital Pediátrico de Moctezuma del 1° de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2017.

2) Revisar los expedientes clínicos y recolectar los datos de cada una de las variables.

3) Estratificar en grupos.

4) Calcular el riesgo de cada variable para conocer la asociación con la mortalidad.

- Diseño del estudio

Se diseñó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal.

- Criterios de inclusión
 - Expedientes de pacientes de ambos sexos del Hospital Pediátrico Moctezuma con el diagnóstico de Leucemia Aguda durante el periodo de 2014 a 2017 de 0 a 17 años.
- Criterios de exclusión
 - Expedientes que no cuenten con laboratorios al diagnóstico de Leucemia aguda.
 - Expedientes de pacientes que no continúen en seguimiento en el Hospital Pediátrico de Moctezuma.
 - Expedientes de pacientes a quienes se les realizó diagnóstico y se inició tratamiento en otra unidad médica.
 - Expedientes incompletos de pacientes con Leucemia Aguda.
- **Variables**
 - Sexo: Condición biológica que diferencia entre el hombre y la mujer.
 - Edad: La edad biológica es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio.
 - Anemia: Síndrome que se caracteriza por la disminución anormal del número o tamaño de los glóbulos rojos que contiene la sangre o de su nivel de hemoglobina.

- Hemorragia y sitio de hemorragia: Es un flujo de sangre que se produce por fuera de la circulación sanguínea natural.
- Infección: Invasión y multiplicación de gérmenes en el cuerpo. Los gérmenes pueden ser bacterias, virus, hongos u otros microorganismos.
- Lisis tumoral: Desorden metabólico que frecuentemente se presenta después de la destrucción celular producida, en la mayoría de los casos, posterior a la iniciación de terapia citotóxica.
- Fiebre y neutropenia: Presencia de una fiebre arriba de 38.3°C con una cuenta absoluta de neutrófilos menor de 500/mm³.
- Colón neutropénico: Proceso inflamatorio con daño a la mucosa intestinal; es una complicación de la quimioterapia citotóxica en enfermedades oncológicas, además de neutropenia.
- Síndrome infiltrativo: Se refiere a la implantación anómala en cualquier tejido de células cancerígenas. Se caracteriza por la presencia de dolor óseo, adenomegalias, hepatomegalia, esplenomegalia, infiltración a piel, parótidas, encías y/o testículos, formación de tumores sólidos, leucocitosis y masa mediastinal.
- Número de leucocitos al diagnóstico: Recuento diferencial de las poblaciones leucocitarias en biometría hemática, medida en unidades por microlitro de sangre.
- Número de plaquetas al diagnóstico: Cuenta de número de plaquetas en unidades por microlitro.
- Hemoglobina: Proteína del interior de los eritrocitos que transporta oxígeno y dióxido de carbono en la circulación. .
- Clasificación por riesgo: Clasificación de acuerdo a algunas características incluyendo la morfología, la citoquímica, los marcadores de superficie, citogenética y la expresión de oncogenes que influyen en la elección de tratamiento y pronóstico.

- Inmunofenotipo: Expresión de antígenos citoplasmáticos o de superficie en los blastos detectados por anticuerpos monoclonales mediante cartometría de flujo multiparamétrica (CFM).
- Recaída: Se refiere al cáncer que recurre después de una remisión o sin adecuada respuesta a tratamiento.
- Sitio de recaída: Tejido en que se encuentra células cancerígenas.
- Tiempo de recaída: Ciclo en que presenta la recaída una vez iniciado el tratamiento. Se clasifica en muy temprana (en los primeros 18 meses), temprana (de 18 meses a 36 meses) y tardía (después de 36 meses).
- Causa de recaída: Motivo asociado a recaída.
- Estado actual: Vivo o muerto.
- Días de seguimiento: Tiempo de seguimiento desde su diagnóstico hasta el estado actual del paciente.

b) Muestra

Se revisaron los expedientes clínicos y la base de datos que se lleva prospectivamente en el Servicio de Onco-Hematología, incluyendo una muestra de 71 pacientes con el diagnóstico de Leucemia aguda entre 01 de Enero de 2014 a 31 de Diciembre de 2017

c) Programa estadístico y base de datos

Análisis estadístico: se recolectaron los datos, se vaciaron en hoja de cálculo Excel y se analizó con programa SPSS versión 21.

Figura 1. Hoja de recolección de datos:

NOMBRE	EXPEDIENTE:	Sexo: F () M ()
EDAD AL DIAGNÓSTICO:	FECHA DE DIAGNÓSTICO:	
INMUNOFENOTIPO:	Alteraciones citogenéticas:	
Síndrome infiltrativo: no () si () ¿Cuál?		
Laboratorios al diagnóstico:		
Núm de Leucitos:	Número de plaquetas:	
A su ingreso presenta anemia: si () No () Hb al diagnóstico		
Complicaciones:		
Hemorragia:	Sitio de hemorragia:	
Proceso infeccioso:	Sitio de infección:	
Fiebre y neutropenia:		
Lisis tumoral:		
Recaída: si () no ()		
Causa de recaída:	Tiempo de recaída:	
Estado actual:		
Vivo ()		
Muerto ()	Causa de muerte:	
Días de seguimiento:		

d) Riesgo ético

Al tratarse de un estudio descriptivo, de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación está considerada como investigación de riesgo menor a mínimo.

e) Análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo, utilizando frecuencias y porcentajes las cuales se presentan en tablas. Se incluye curva de supervivencia por método de Kaplan-Meier.

2. Resultados

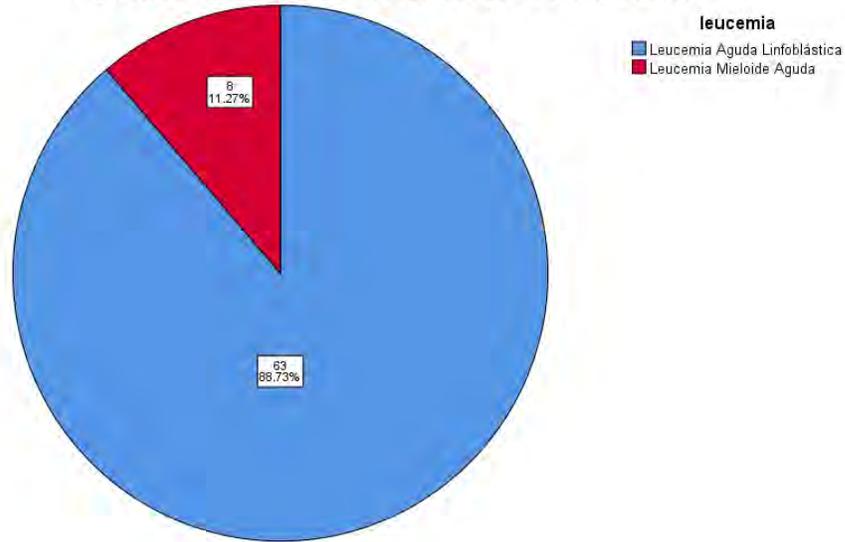
Características generales de la población en estudio

Durante el periodo de estudio se diagnosticaron un total de 71 pacientes, en la Tabla III se muestran las características de la población estudiada, 63 (88.7%) correspondieron a leucemia linfoblástica aguda y 8 (11.3%) a leucemia mieloide, de éstas, una era de linaje mixto que se catalogó como mieloide (Figura 1).

Tabla III. Características generales de la población de estudio N=71

Variable	n	%	Mediana	Mínimo	Máximo
Leucemias					
LLA	63	88.7			
LMA	8	11.3			
Sexo					
Masculino	37	52.1			
Femenino	34	47.9			
Edad (años)			7.0	1	16
Grupos de edad (años)					
<1	1	1.4			
1-4.9	22	30.9			
5-9.9	23	32.4			
10-17.9	25	35.2			
Clasificación de riesgo					
Estandar	26	36.6			
Alto	45	63.4			
Tiempo de seguimiento (Días)			709	3	1478 (4.1años)

Figura 1. Clasificación de pacientes de acuerdo a tipo de Leucemia Aguda.



El sexo con mayor predominio fue el masculino de 37 (52.1%) (Figura 2), la mediana de edad fue de 7 años (mínimo 1 y máximo 16 años). Por grupos de edad predominó el grupo de adolescentes 25 (35.2%) (Figura 3). En cuanto a los grupos de riesgo fue mayor el riesgo alto 45 (63.4%), es de llamar la atención, ya que en grupos internacionales es mayor el riesgo estándar (Figura 4).

Figura 2. Sexo de los pacientes diagnosticados de Leucemia Aguda

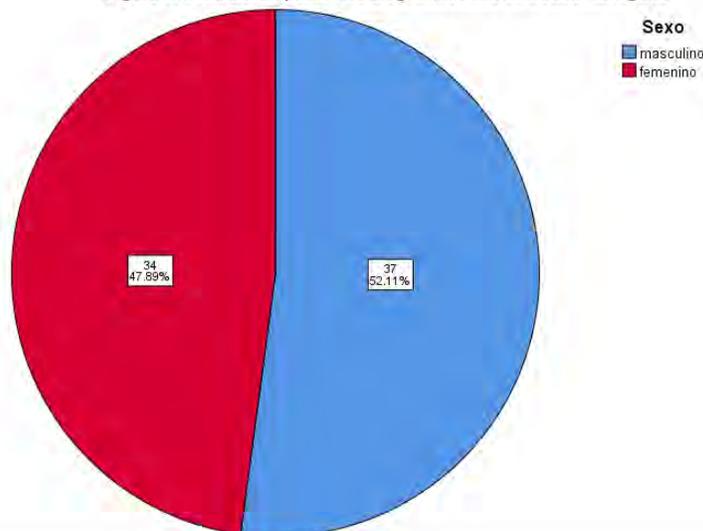


Figura 3. Porcentaje por grupos de edad de pacientes diagnosticados con Leucemia Aguda.

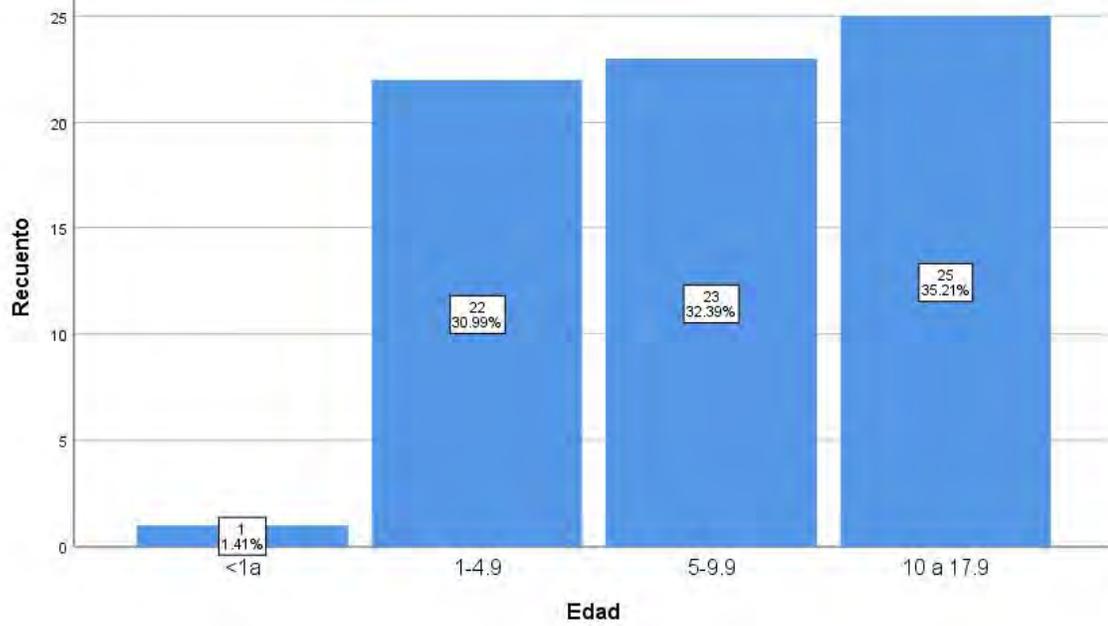
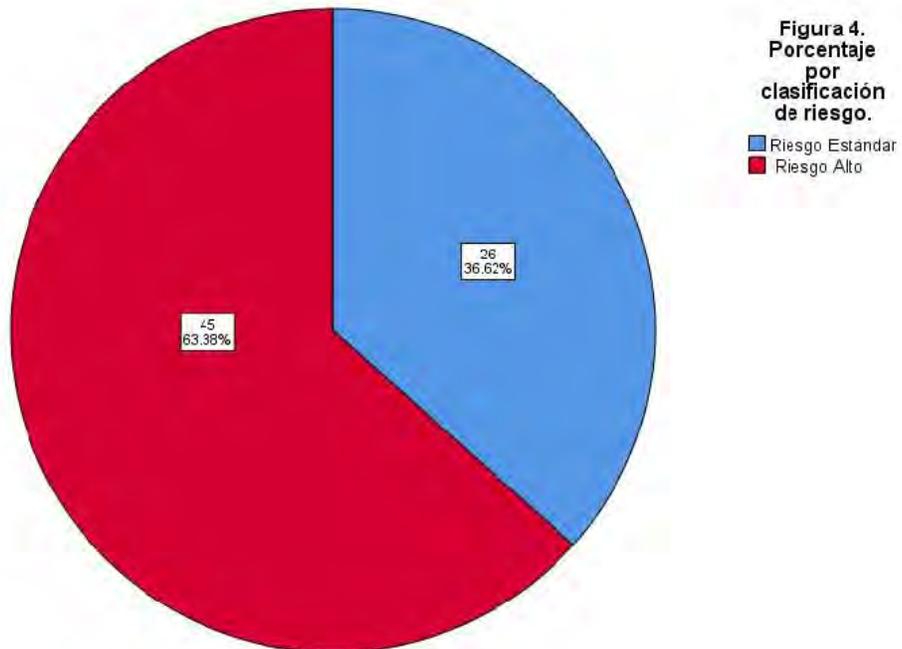


Figura 4. Porcentaje por clasificación de riesgo.



Características de laboratorio al ingreso

En la tabla IV se muestran las características del laboratorio al diagnóstico, como la mediana de leucocitos de 14600/ μ L (mínimo 300, máximo 529 000); al ser agrupados, predominan los pacientes que llegan con menos de 10 000/ μ L, y un porcentaje considerable (18.3%) con más de 100 000/ μ L (Figura 5). La mediana de la cifra de plaquetas fue de 32 000/ μ L (mínimo 1000, máximo 4, máximo 434 000), la mayoría de los pacientes llegan con más de 20 000/ μ L (Figura 6).

Tabla IV: Características de laboratorio al diagnóstico N=71

Variable	n	%	Mediana	Mínimo	Máximo
Cuenta de leucocitos (μL)			14600	300	529 000
000					
Grupos de leucocitos (μL)					
<10 000	31	43.7			
10.1-20 000	7	9.9			
20.1-50 000	11	15.5			
50.1-100 000	9	12.7			
>100 000	13	18.3			
Cuenta de plaquetas (μl)			32 000	1000	434 000
<10 000	18	25.4			
10-20 000	4	5.6			
>20 000	49	69.0			
Inmunofenotipo					
B	53	74.6			
T	10	14.1			
Mieloide	7	9.9			
Mixta	1	1.4			
Citogenética					
No detectado	58	81.7			
t(12:21)	8	11.3			
t(9:22)	2	2.8			
t(15:17)	3	4.2			

Figura 5. Cuenta leucocitaria al diagnóstico de Leucemia Aguda (U/microlitro).

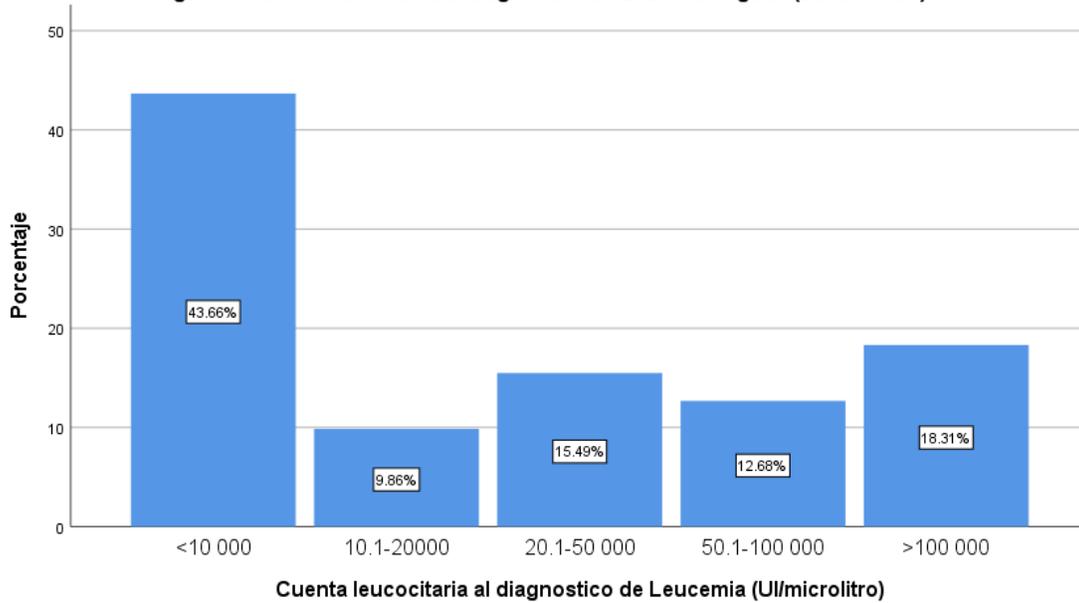
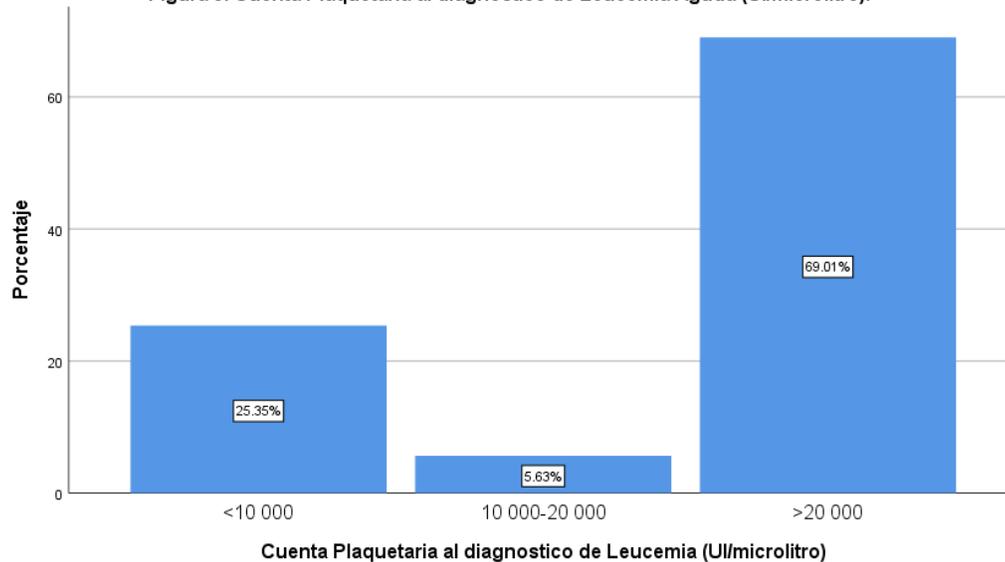


Figura 6. Cuenta Plaquetaria al diagnóstico de Leucemia Aguda (U/microlitro).



El fenotipo que predomina es el de linaje B 53 (74.6%) y de linaje T 10(14.1%) (Figura 7). En cuanto a las características citogenética el 81.7% no fue detectado, y de buen pronóstico la t(12:21) sólo en 8 pacientes (11.3%), a diferencia de lo reportado en otros países en población no hispana, hasta de 25 %.

Figura 7. Porcentajes de acuerdo a clasificación por inmunofenotipo

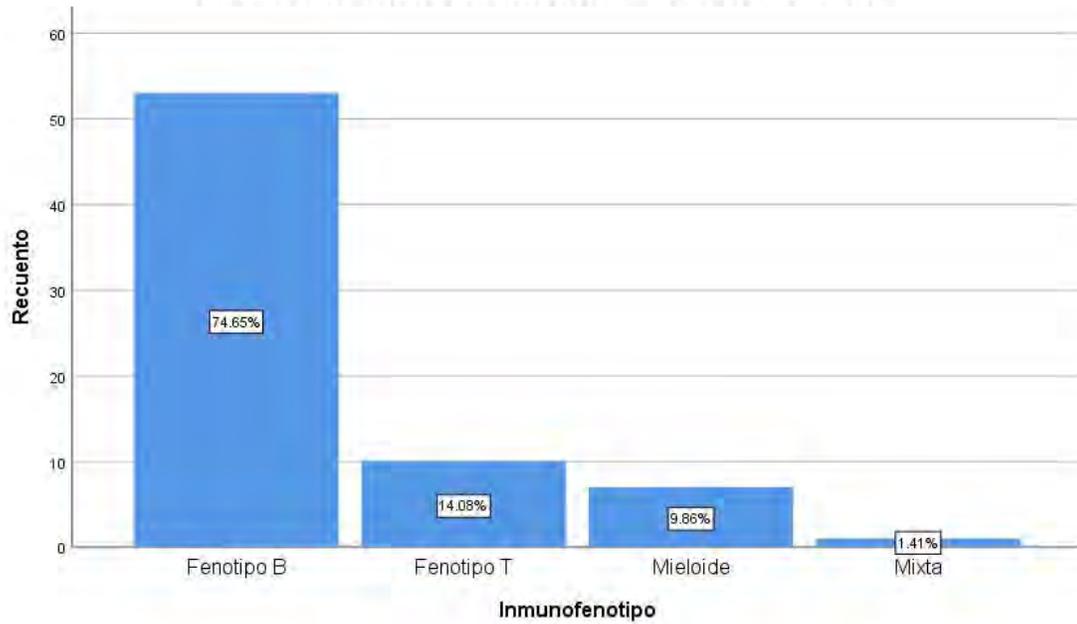
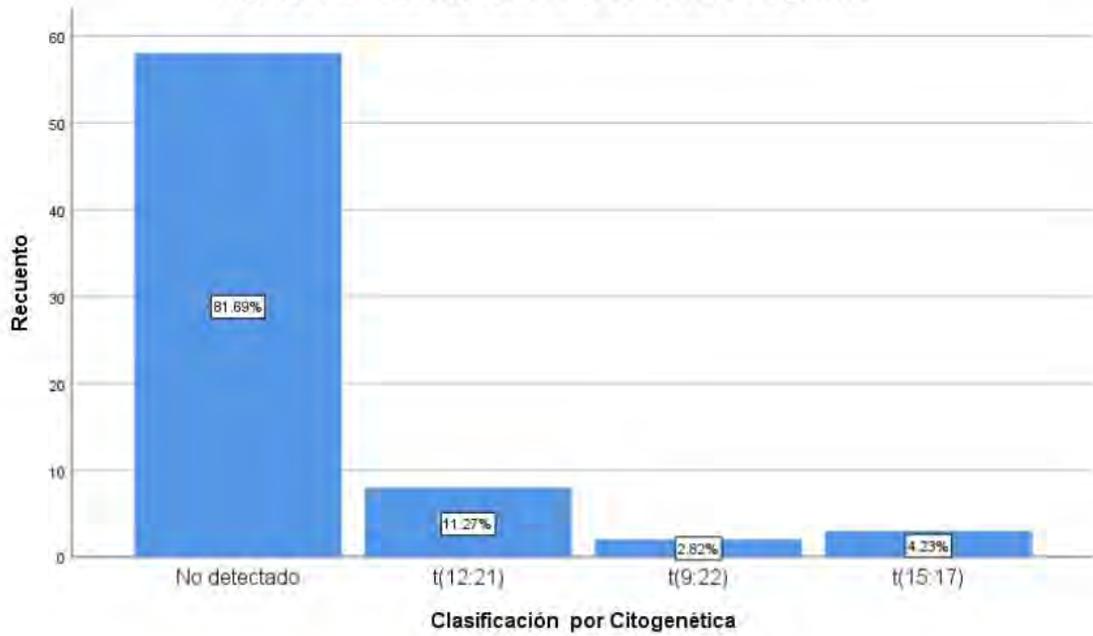


Figura 8. Clasificación por porcentaje de acuerdo a Citogenética



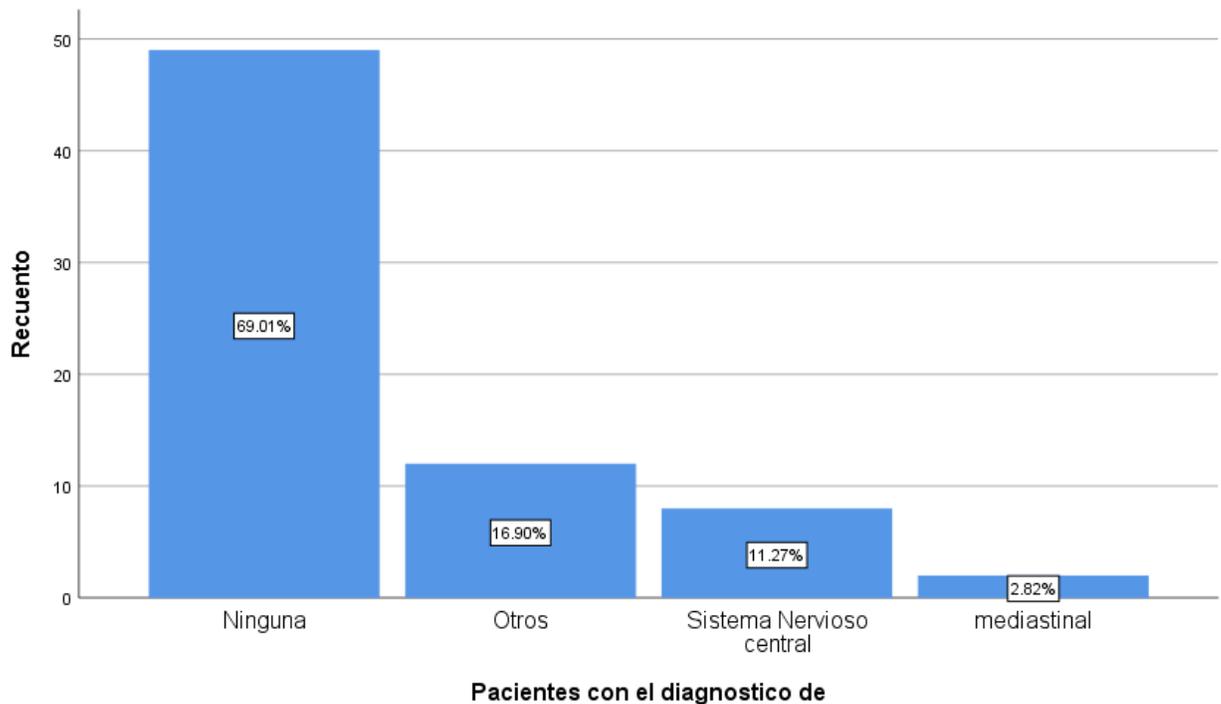
Características clínicas al diagnóstico

En la Tabla V se presentan las características clínicas al diagnóstico. El 91.1% presenta anemia, con predominio entre 5 y 10 gr de Hb (60.6%) (Figura 8). Infiltración extramedular a Sistema nervioso central 11.2%, siendo más alto de lo reportado por otros grupos (Figura 9).

Tabla V: Características clínicas al diagnóstico N=71

Variable	n	%
Anemia		
Si	65	91.1
No	6	8.5
Hemoglobina (gr)		
<5	19	26.8
5-10	46	60.6
>10	9	12.7
Infiltración extramedular		
Ninguna	49	69
SNC	8	11.2
Mediastinal	2	2.9
Otras	12	16.9

Figura 9. Infiltración extramedular al diagnóstico de Leucemia Aguda

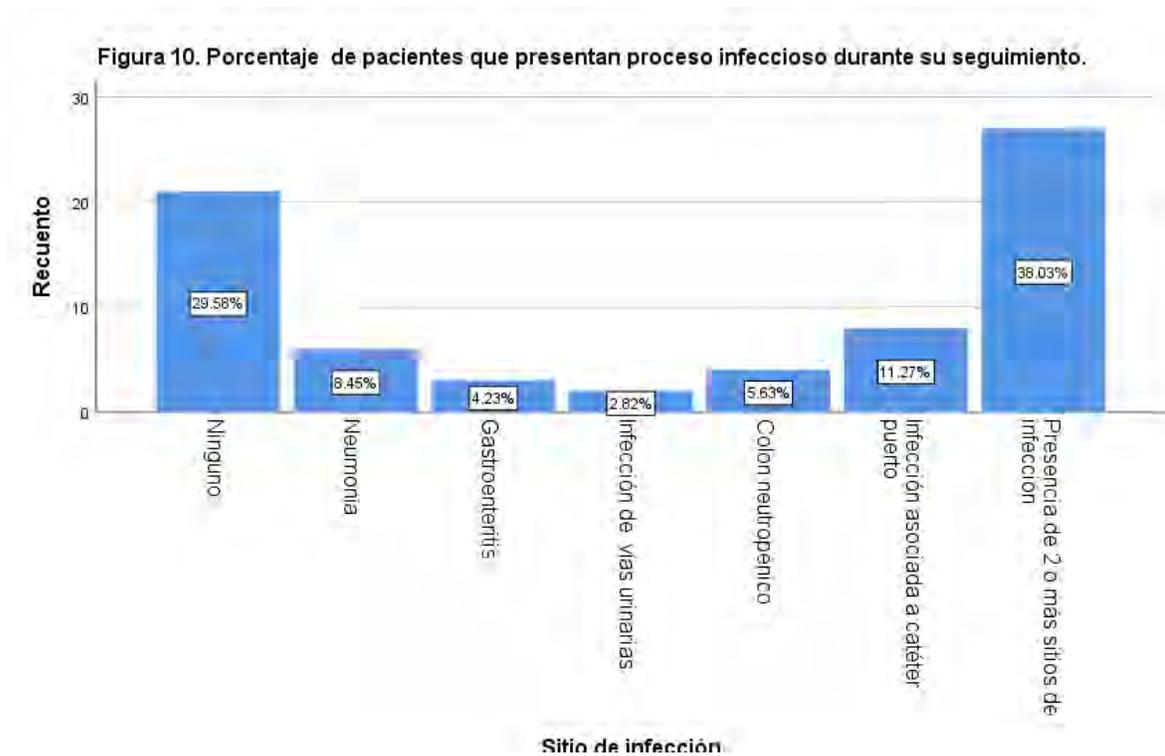


Complicaciones

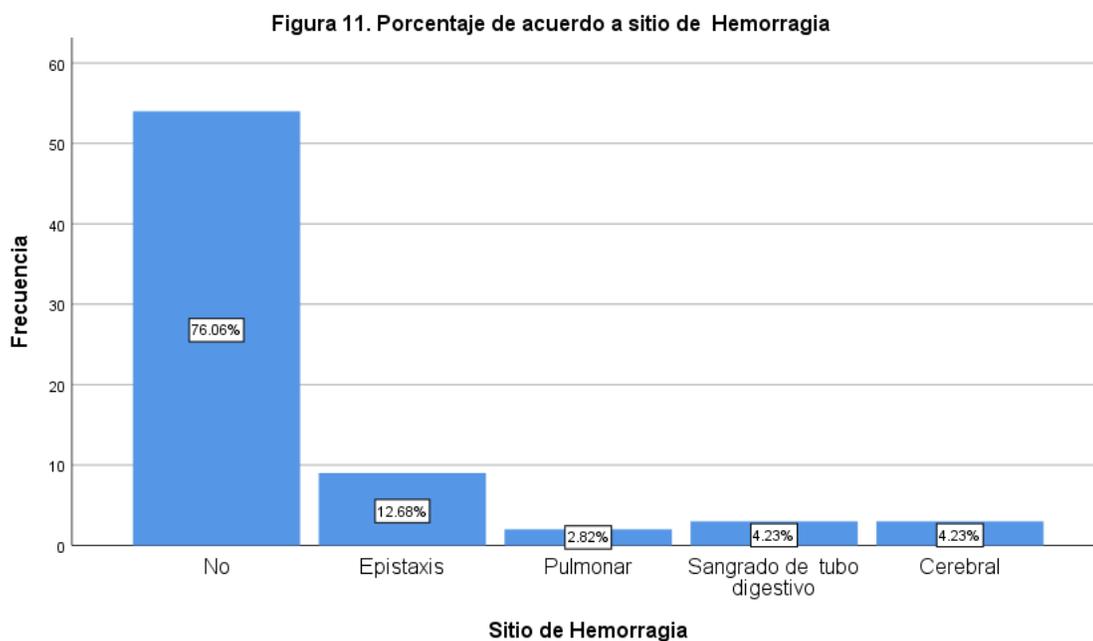
En la Tabla VI se muestran las complicaciones más frecuentes que presentaron durante su evolución en cuanto a procesos infecciosos, fue más común presentar fiebre y neutropenia sin foco infeccioso 50 (70.4%), de los sitios de infección lo más común fue que se presentara más de un sitio de infección 27(38%); algo relevante son las asociadas a catéter puerto 8 (11.3%) ya que en el 100% fueron retirados. (Figura 10).

Tabla VI: Complicaciones que presentaron durante su evolución N=71

Variable	n	%
Fiebre y neutropenia		
No	21	29.6
Si	50	70.4
Sitios de infección		
Ninguna	21	29.6
Neumonía	6	8.5
Gastroenteritis	3	4.2
Infección de vías urinarias	2	2.8
Colon neutropénico	4	5.6
Asociado a catéter puerto	8	11.3
Más de un sitio	27	38.0
Hemorragia		
Si	17	23.9
No	54	63.5
Sitios de hemorragia		
No	54	76.1
Epistaxis	9	12.7
Pulmonar	2	2.8
Tubo digestivo	3	4.2
Cerebral	3	4.2
Síndrome de lisis celular		
Si	15	21.1
No	56	78.9



Con hemorragia 17 (23.9%), los sitios que pusieron en peligro su vida o que fueron causa de muerte fueron pulmonar, tubo digestivo y sistema nervioso central. (Figura 11) Con Síndrome de lisis celular solo el 21.1%.



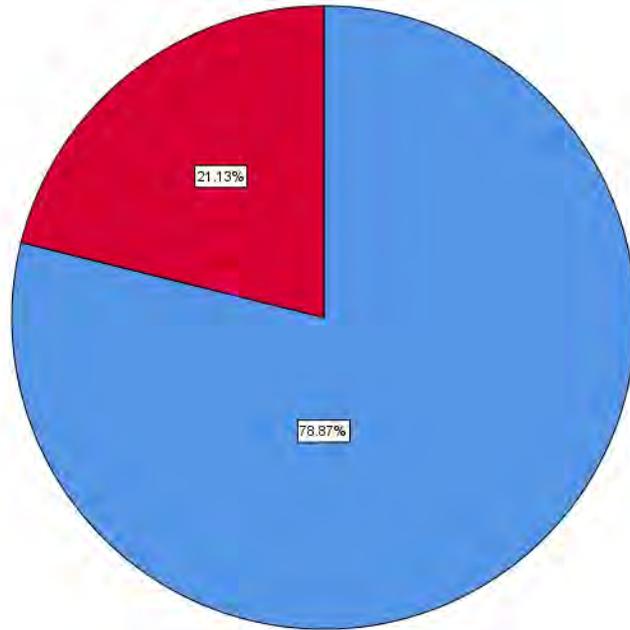


Figura 12.
Pacientes
con el
diagnostico
de Lisis
Tumoral
durante su
seguimiento.

no
si

Respuesta a tratamiento

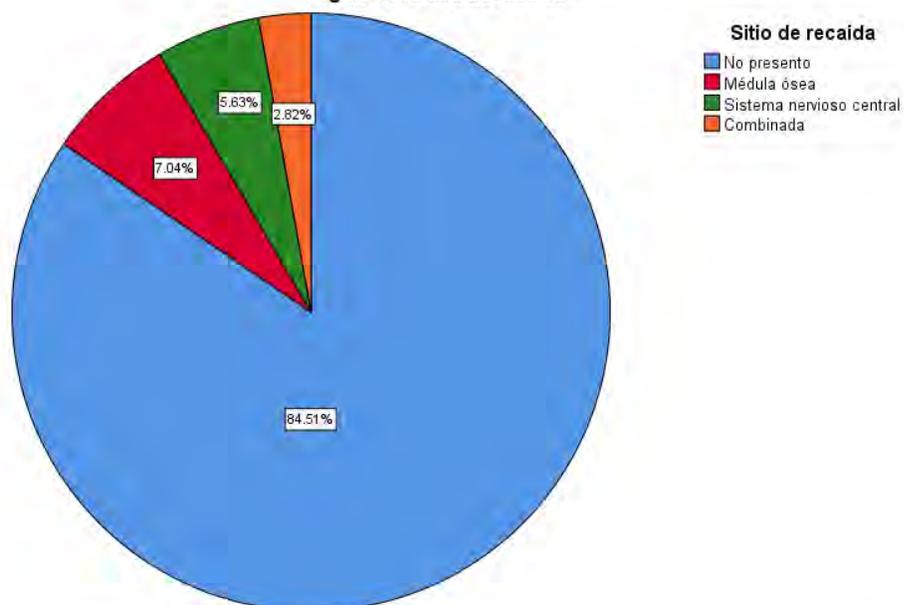
En cuanto a la respuesta al tratamiento se muestra en la Tabla VII, la supervivencia libre de enfermedad es de 84.5%, debido que el 15.5% de los pacientes presentaron recaída, el sitio de recaída más común fue la médula ósea (7.0%), seguido de SNC 5.6%. (Figura 13).

El tiempo de recaída entre muy temprana y temprana es del 12.6% siendo de muy mal pronóstico, lo que hace que, en su mayoría, los pacientes que recaen mueran de actividad leucémica.

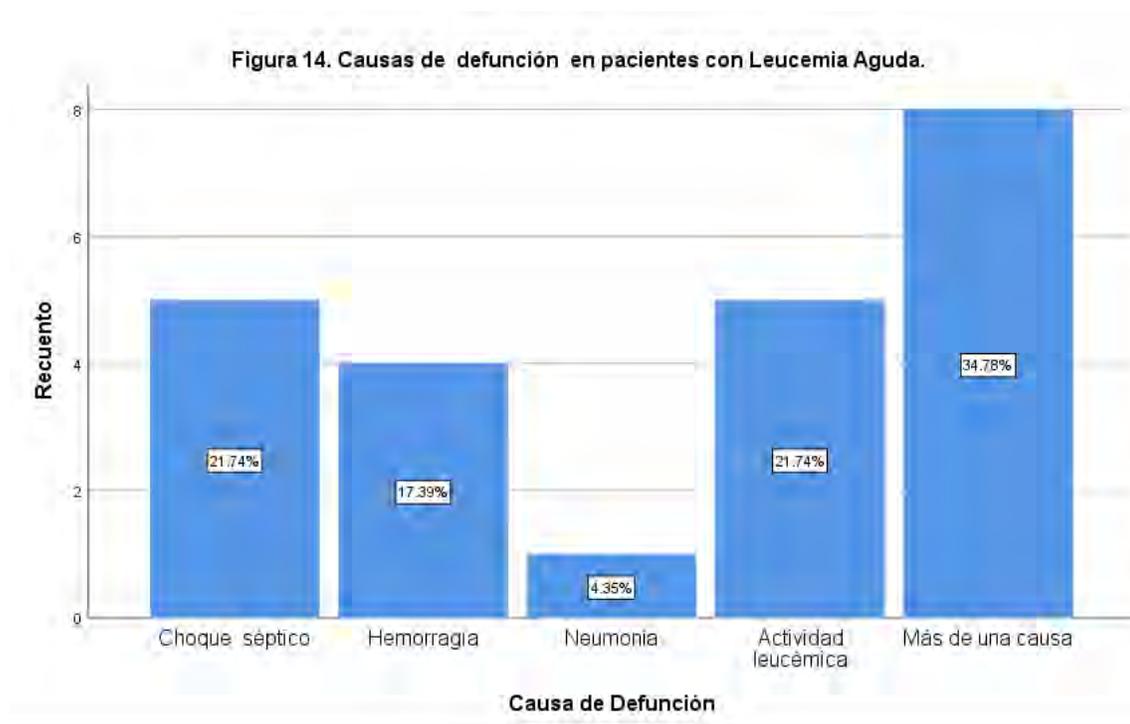
Tabla VII: Respuesta al tratamiento durante el seguimiento de 4.1 años

Variable	n	%
Recaída		
No	60	84.5
Si	11	15.5
Sitios de recaída		
Médula ósea	5	7.0
SNC	4	5.6
Combinada	2	2.8
Tiempo de recaída		
Muy temprana	4	5.6
Temprana	5	7.0
Tardía	2	2.8
Mortalidad		
Vivos	48	67.6
Muertos	23	32.4
Causas de Defunción		
Choque séptico	5	21.7
Hemorragia	4	17.4
Neumonía	1	4.3
Actividad leucémica	5	21.7
Más de una	8	34.8

Figura 13. Sitios de recaída



La supervivencia global es de 67.6% con un promedio de seguimiento de 709 días (1.9 años) (seguimiento total 4.1 años), muy baja por el tiempo de seguimiento tan corto. La mortalidad global fue de 23 (32.4%). La mortalidad de 8 pacientes (34.8%) se debe a más de una causa; por causas individuales, la mortalidad debida a choque séptico 5 (21.7%), es igual a la correspondiente por actividad leucémica 5 (21.7%), seguidas de hemorragia 4 (17%). (Figura 14)



Factores asociados a recaída y muerte

En la Tabla VIII se muestra los factores asociados a recaída y muerte: recaen más las niñas (63.6%) aunque sin diferencia significativa ($p=.332$); en cuanto a mortalidad, mueren más las niñas (73.9%) $p=.005$, con diferencia significativa. Respecto a los grupos de edad, recaen más los adolescentes (45.5%) seguido de los de 5 a 9.9 años, sin diferencia significativa ($P=.4819$), sin embargo mueren más los adolescentes (43.4%), con diferencia significativa ($P=.052$). En cuanto a

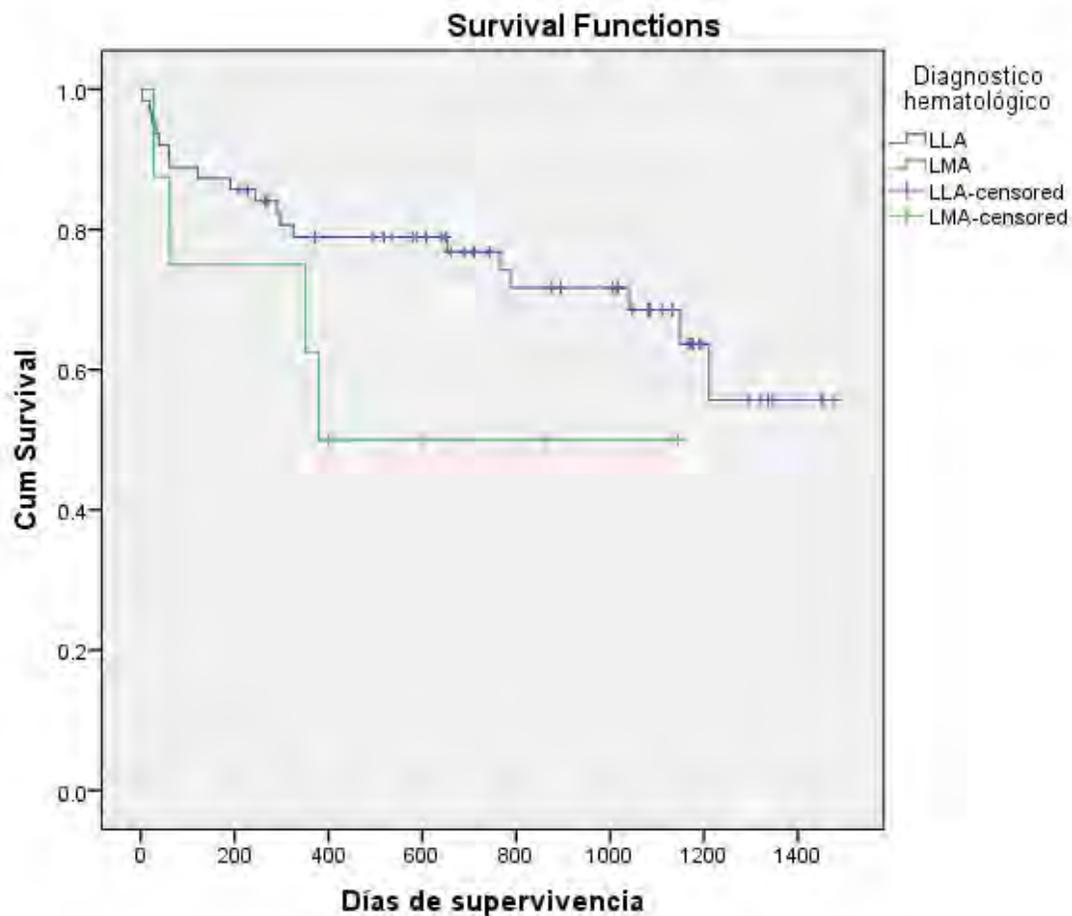
la cantidad de leucocitos recaen más y mueren más los que presentan <10 000/ μ L, seguido de los de >50 000/ μ L y >100 000/ μ L sin diferencia significativa ($p=.418$). Al dicotomizar la variable recaen y mueren más los de <100 000/ μ L, con diferencia significativa ($p=0.41$), algo no esperado ya que más de 100 000/ μ L leucocitos se asocia más con recaída y muerte. De los grupos de riesgo recayeron más los de alto riesgo, sin significancia estadística ($p=.633$), igualmente murieron más los de alto riesgo, con diferencia estadística ($p=0.50$), por inmunofenotipo recayeron y murieron igual los B, T o mieloides ($p=.239$ y $.528$) respectivamente

Tabla VIII: Factores asociados a recaída y mortalidad

Variable	Recaída			Mortalidad		
	n	%	P	n	%	P
Sexo						
Masculino	4	36.4	.332	6	26.7	.005
Femenino	7	63.6		17	73.9	
Grupos de edad (años)						
<1	1	9.1	.481	1	4.3	.052
1-4.9	1	9.1		4	17.4	
5-9.9	4	36.4		8	34.4	
10-17.9	5	45.5		10	43.4	
Leucocitos al diagnóstico (μL)						
<10 000	4	36.4	.571	7	30.4	.418
10.1-20 000	0	0.0		2	8.7	
20.1-50 000	3	27.3		4	17.4	
50.1-100 000	2	18.2		5	21.7	
>100 000	2	18.2		5	21.7	
Leucocitos						
<100 000	9	81.8	.041	18	78.3	.041
>100 000	2	18.2		5	21.7	
Grupos de riesgo						
Estándar	4	36.4	.633	5	26.7	.050
Alto	7	63.6		18	78.3 ^a	
Inmunofenotipo						
B	6	54.5	.239	16	69.6	.528
T	3	27.3		3	13.0	
Mieloides	2	18.2		4	17.4	

En la Figura 15 Se muestra la supervivencia global de los pacientes con LLA que viven 57.3% y los pacientes con LMA 42.7%, a 1478 días de seguimiento.

Figura 15



4. Discusión

Se estudió una población de 71 pacientes con el diagnóstico de Leucemia aguda durante el periodo de enero 2014 a diciembre de 2017, en el servicio de hematología del Hospital Pediátrico de Moctezuma, donde se encontraron las siguientes características:

Las Leucemias Agudas son más comunes en la infancia temprana, con mayor incidencia entre 2 a 3 años (2), sin embargo en este estudio el grupo de edad que predominó es el de adolescentes 25 (35.2%). Respecto al sexo predominante fue el masculino de 37 (52.1%) que coincide con otros estudios mexicanos (18).

La leucemia linfoblástica aguda constituye la forma más común y el 25 % de todos los cánceres en la infancia, así como aproximadamente 75 % de la totalidad de los niños con leucemia aguda; la LLM representa alrededor del 20% por de las leucemias, el resto está dado por otras leucemias (2). En esta investigación, 63 (88.7 %) correspondieron a leucemia linfoblástica aguda y 7 (11.3%) a leucemia mieloide y de éstas, un paciente era de linaje mixto que se catalogó como mieloide, el resto de las leucemias no fueron analizadas en este trabajo.

En cuanto a los grupos de riesgo el de mayor frecuencia es el de riesgo alto (63.4%), que difiere a nivel internacional, donde es mayor el riesgo estándar (3). Respecto al inmunofenotipo, en Leucemia Linfoblásticas se reporta en la literatura una incidencia de alrededor de 80% correspondiente al fenotipo precursor de células B y un 15% de LLA de células-T, en este caso predomina el linaje B (84.1%), el linaje T tiene una presentación similar a la reportada en literatura (15.8%). (2)

Referente a las características dadas por laboratorio, los análisis genéticos estándar pueden detectar anomalías genéticas primarias en más del 75% de los casos de LLA (9) sin embargo, en el hospital donde se realizó la investigación solo se cuenta con detección de 4 alteraciones genéticas, por lo que puede influir en que en 58 (81.7%) no fue detectado. La alteración t(12:21) asociada a buen

pronóstico sólo se presentó en el 8 (11.3%), a diferencia de lo reportado en otros países en población no hispana de hasta 25%.

Dentro de las complicaciones presentadas durante su seguimiento, la más frecuente es fiebre y neutropenia sin foco infeccioso (70.4%) porcentaje similar encontrado en literatura, siendo una complicación común y predecible de los trastornos de la médula ósea y la quimioterapia citotóxica, con una incidencia estimada del 70-100% (10).

Otras complicaciones estudiadas son las infecciones y hemorragias las cuales se consideran las principales causas de muerte en los pacientes con leucemias, secundarias a la misma enfermedad y al tratamiento citostático (18). En 50 (70.4%) se reporta algún tipo de proceso infeccioso diferente a fiebre y neutropenia, siendo más común la presentación de más de un sitio de infección 27 (38%), en forma individual la más común fue la infección asociada a catéter puerto 8 (11.3%) los cuales se retiraron al 100%.

La presencia de hemorragia es de 23.9%, más frecuente por epistaxis 9 (12.7%); entre las que pusieron en riesgo su vida o se reportaron como causa de defunción fueron las de origen pulmonar, de tubo digestivo y sistema nervioso central. Los pacientes con leucemia representan una población con alto riesgo síndrome de lisis celular (11), en este caso solo el 21.1% lo presentó.

En cuanto a la respuesta a tratamiento el porcentaje de recaída es de 11(15.5%), muy alta comparada con estudios internacionales. La mortalidad general de 23 (32.4 %) también es muy alta comparada con países desarrollados que es menor al 3%.

Se reporta una mortalidad mayor en sexo femenino 73.9% la cual no coincide con algunos artículos que reportan que el sexo femenino tiene menor probabilidad de fallecer (18); sin embargo en el estudio de Aguilar-Hernández M et al, publicado en 2017, se reporta una mortalidad en el sexo femenino de 64% (17). El grupo de edad que presenta mayor frecuencia de mortalidad es el de adolescentes (43.4%), coincidiendo en que los pacientes entre 1 y 9 años tienen menor probabilidad de defunción (18-19).

La cuenta de leucocitos al momento del diagnóstico es muy importante: entre menor número, mejor pronóstico; en este estudio se observa más recaída y mortalidad en pacientes que presentan $<10\,000/\mu\text{L}$, seguido de los de $>50\,000/\mu\text{L}$ y $>100\,000/\mu\text{L}$, sin diferencia significativa. Al dicotomizar la variable la recaída y mortalidad es mayor en los de $<100\,000/\mu\text{L}$, algo no esperado ya que más de $100\,000/\mu\text{L}$ leucocitos se asocia más con recaída y muerte. El predominio de pacientes con recaída y defunción son los de alto riesgo, lo cual puede estar relacionado al uso de tratamientos más agresivos (18), por inmunofenotipo no se reportó diferencia lo cual llama la atención, ya que el fenotipo T se asocia a mal pronóstico (19).

En cuanto a la mortalidad, se reporta de manera global de 32.4% (mayor a la presentada en otros países). Entre las causas de mortalidad que se reportan en la literatura, la sepsis se encuentra como principal causa, seguida por la hemorragia (18). En este estudio se reportan 8 casos (34.8%) con más de una causa de mortalidad, y en forma individual el choque séptico 5(21.7%) y la actividad leucémica 5 (21.7%), seguido de hemorragia 4 (17.4 %).

La supervivencia global de pacientes es de 57.3 % en pacientes con LLA y 42.7 % en pacientes con LMA, la cual es inferior a la que se reporta a nivel internacional (80-85%), el tiempo de seguimiento es de 1478 (4.1años).

5. Conclusiones

En la población estudiada de 71 pacientes se encontró un mayor porcentaje de mortalidad y recaída comparado con otros países; tampoco coincide el grupo de edad al diagnóstico, siendo en este estudio el predominio de adolescentes. Otra diferencia consiste en que el grupo con predominio de mortalidad es el femenino; sin embargo, comparte algunas características asociadas a mortalidad como la edad en la que se presenta mayor porcentaje de defunción, que es en menores de 1 año y mayores de 9 años.

Entre las complicaciones más frecuentes se coincide con otros estudios en que la complicación más frecuente es fiebre y neutropenia, así como otros procesos infecciosos, de los cuales llama la atención el predominio de infección asociada a catéter. La mayoría de los pacientes presentan más de dos sitios de infección durante su seguimiento, esto es relevante, ya que el choque séptico continúa siendo una de las principales causas de muerte, aunque la mayoría de muertes registradas tienen más de una causa. La supervivencia global es de 67.6%, muy baja comparada con otros países.

6. Referencias bibliográficas

1. Ramírez-Duarte S, Santoyo-Sánchez A, Collazo-Jaloma A. Correlación entre la edad y la cifra de leucocitos al diagnóstico de leucemia aguda. **Rev Hematol Mex** 2013; 14:9-14.
2. MsC González-Gilart G, Dr. Salmon-Gainza SL, Msc. Querol-Betancourt N, MsC Jiménez-Portuondo N, MsC Sell-Lliveras M. Características clínico epidemiológicas de las leucemias en el niño. **Medisan** 2011; 15(12):1714
3. Pérez-Saldivar. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. **BioMed Central Cancer** 2011; 11:355.
4. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. **Oncogene** 2004; 23: 6429 – 6444.
5. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. **Environmental Health Perspectives** 2007; 115 (1).
6. Hurtado-Monroy R, Solano-Estrada B, Vargas-Viveros P. Leucemia para el médico general. **Rev Fac Med UNAM** 2012; 55(2):11-25.
7. Marsán-Suárez V, Macías-Abraham C, Rivero-Jiménez R, Sánchez-Segura M. Inmunofenotipaje y supervivencia global de pacientes

- pediátricos con leucemias agudas. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2002; 18(1): 34-40.
8. Ching-Hon P, William C, Soheil M, Arceci R. Biology, Risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *Journal of clinical oncology* 2011; 29.
 9. O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S, Hough R, Vora A, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Prepublished online as Blood* 2014; 560847.
 10. Clarke R, Jenyon T, Van Hamel-Parsons V, King A. Neutropenic sepsis: management and complications. *Clinical Medicine* 2013; 13 (2): 185–7.
 11. González-Sánchez AG, Rubio-Jurado B, Guerra-Soto AJ, Verdugo-Meza JA, Nava A. Síndrome de lisis tumoral. *El Residente* 2013; 8(1): 35-43.
 12. Inaba H. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol* 2017; 28(2): 386–392.
 13. Milena-Vera A, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica* 2012; 32: 355-64.
 14. Hossain J, Xie L, McCahan S. Characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia survival patterns by age at diagnosis. *Hindawi Publishing Corporation Journal of Cancer Epidemiology*; 2014: 9.
 15. Ching-Hon P, William E. A 50-Year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2013; 50(3): 185–196.
 16. Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñafiel CO, Saavedra-González A, González-Almanza L, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I y col. Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia observada en dos centros de referencia del Valle de México. *Gaceta Médica México* 2016;152:208-12.
 17. Jaime Pérez, José, et al. Results of Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Low-middle Income Country: 10 Year

- Experience in Northeast Mexico, *Archives of Medical Research* 47 (2016) 668-676. Elsevier.
18. Aguilar-Hernández M et al. Principales causas de mortalidad durante la fase de inducción a la remisión en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55(3):286-91
 19. Jimenez, Elva; Et al. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01, *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International* Volume 2015, Article ID 576950, 9 pages.
 20. Bekker-Mendez V. Prevalence of gene rearrangements in mexican children with acute lymphoblastic leukemia: a population study— report from the Mexican Interinstitutional Group for the Identification of the Causes of Childhood Leukemia. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International*; 2014: 8.
 21. Lange B, Gerbing R, Feusner J, Skolnik J, Sacks N, Smith F, et al. Mortality in overweight and underweight children with acute myeloid leukemia. *JAMA*, January 12, 2005—Vol 293, No. 2
 22. Zhao Y, Wang Y, Ma S. Racial differences in four leukemia subtypes: comprehensive descriptive epidemiology. *Scientific Reports* 2018; 8:548.
 23. Guía de práctica clínica SSA-061-08. Diagnóstico temprano y oportuna de leucemia aguda en la infancia y adolescencia en el primer nivel de atención.
 24. Guía de práctica clínica IMSS-276-10 Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda.
 25. Campana D, Coustan-Smith E. Measurements of treatment response in childhood acute leukemia. *Korean J Hematol* 2012; 47: 245-54.